



Title	コラーゲン及びシリコーンを担体とした非経口徐放製剤の開発研究：水溶性薬物の放出機構と局所治療への応用
Author(s)	前田, 美穂
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44616
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	まえ だ み ほ 前 田 美穂
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 18162 号
学位授与年月日	平成15年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	コラーゲン及びシリコーンを担体とした非経口徐放製剤の開発研究:水溶性薬物の放出機構と局所治療への応用
論文審査委員	(主査) 教授 真弓 忠範 (副査) 教授 八木 清仁 教授 馬場 明道 教授 東 純一

論文内容の要旨

徐放化は DDS における最も基本的な技術であり、様々な治療分野において利便性の向上のみならず効果増強及び副作用低減への確実で効果的な手段となりうる。とくにメリットが発揮されるのは生体内での消失が速く、経口吸収されないために注射的投与が必要な薬物への応用である。例えば生理活性タンパクは生体内消失が速いために頻回の注射的投与を要するだけでなく、血中濃度の急激な上昇に伴う副作用発現が問題となる。そこで徐放化により最適な薬物濃度を維持することができれば確実な治療効果の発揮だけでなく副作用の防止が可能となる。しかし不安定なタンパクの製剤化の困難さやインプラント可能な限られた材料で放出制御することの難しさから汎用技術として実用化レベルに到っているものは殆どないのが現状である。著者はこれまでに実用的で汎用性のある製剤を目指して研究を行い、組織適合性に優れ医用材料として体内埋め込みの長年の実績を有するコラーゲン及びシリコーンを担体に用いてタンパクの徐放化を達成してきた。コラーゲン製剤は生体内分解性を特長とし、数日から数週間に亘る薬物の徐放化が可能である。一方、シリコーン製剤は生体内非分解性であるものの、さらに長期間の徐放化が可能であり、従来の脂溶性薬物は勿論のこと、コラーゲンでは放出が速すぎる水溶性低分子の長期徐放化にも適することが本論文研究において示された。このようなコラーゲン、シリコーンを特徴に応じて使い分けることにより幅広い治療分野への適用が期待される。しかし、様々な疾患へ応用するには、それぞれの薬物や適用部位に応じた望ましい放出プロファイルとなるように放出性をコントロールする必要がある。そこで、本論文研究では、コラーゲン及びシリコーン製剤の放出挙動を詳細に解析し、放出機構と放出性に影響を与える因子を明らかにするとともに、これら徐放性製剤の局所治療における有用性について評価を行った。

コラーゲン製剤については、hGH または HSA をタンパク性薬物として含有するフィルム製剤とミニペレット製剤を調製し、微細構造と放出挙動について解析を行った。その結果、コラーゲン製剤はタンパクが微粒子を形成してコラーゲンマトリックス中に均一に分散した微細構造を有することが明らかになり、放出過程においてタンパク微粒子が製剤内への水の浸入とともに速やかに溶解し、コラーゲンマトリックス中に水溶液状態で保持されながら徐放されることが判った。さらに数式による解析から、放出機構は単一ではなく複数の因子が関与していると考えられたが、コラーゲンとの相互作用が少ないタンパクでは拡散が主たる放出機構であり、拡散バリアーとして働く水和コラーゲンマトリックスの密度が放出制御に最も重要であることが示された。コラーゲン密度は乾燥条件に影響され、風乾法

では凍結乾燥法に比べて密度が高いものが得られ、風乾開始時のコラーゲン濃度が高いほど放出が抑制される傾向が認められた。これは乾燥時の収縮が少ない分、放出時の膨潤が少なく密度が高く保たれるためと考えられた。コラーゲン製剤の中でも高濃度コラーゲンをロッド状に成型し風乾することにより得られるミニペレット製剤は、フィルム製剤に比べて比表面積が小さく、放出過程においても高密度構造が維持されることから長時間の徐放化が可能であることが判った。そして、水溶性添加剤の含有やタンパク Loading 率の増加はコラーゲン密度を減少させることにより放出促進すると考えられた。

以上より、コラーゲン製剤からのタンパク放出性の調節には、製剤の比表面積、乾燥条件、水溶性添加物の使用およびタンパク Loading 率の調節が有効であることが判り、中でも水溶性添加剤の利用が最も汎用性があると考えられた。

一方、シリコーン製剤については、水溶性低分子であるガンシクロビル (GCV) を含有するマトリックスタイプ (均一層ロッド) 及びカバードロッドタイプ (マトリックスタイプの側面を 100% シリコーンで被覆) の 2 製剤を調製し放出性評価を行った結果、カバードロッドタイプ製剤において 0 次放出に近い良好な徐放が達成された。シリコーン製剤からの水溶性薬物の放出は製剤内部へと形成されるチャンネルを通して起こるもので、チャンネルは製剤表面に存在する薬物から隣接した薬物へと次々に内部へ溶解が進むことにより形成され、そこに cracking や rupture が加わって複雑な拡散経路となって水溶性低分子の徐放化が起こると考えられた。また拡散速度のみならず、チャンネルの形成速度によっても制御を受けていることが示唆された。カバードロッドタイプ製剤では、側面からの放出が起こらず、製剤内の薬物濃度が長時間にわたって飽和濃度付近に保たれ、これが複雑なチャンネル内を拡散しながら一定面積の小さな断面より放出されることにより、0 次に近い放出が達成されることが考えられた。

そして、これらコラーゲン及びシリコーンを担体とした徐放性製剤の局所治療への応用として、hGE コラーゲンフィルム製剤の創傷面への直接適用による創傷治癒効果、および悪性脳腫瘍の HSV-tk/GCV 遺伝子治療における GCV シリコーン製剤の脳内投与による抗腫瘍効果について評価を行った。その結果、hGH コラーゲンフィルムは db/db マウス皮膚全層欠損モデルにおいて、同用量の hGH 単独投与では見られない創傷治癒促進効果を示した。

一方、GCV シリコーン製剤の脳内投与はラット脳腫瘍モデルにおいて GCV 水溶液腹腔内投与の 1/100 以下の少ない投与量で同等以上の高い抗腫瘍効果を示した。これより、これらの徐放性製剤は全身へのデリバリーのみならず、局所適用製剤として、患部で有効濃度を維持することによる薬効増強と全身移行量の抑制による全身的副作用の低減にも有用な手段となりうることが示された。

以上、本論文研究において、コラーゲン製剤及びシリコーン製剤の放出機構を明らかにするとともに、これらを応用した局所治療の有用性を示した。コラーゲン、シリコーン製剤の開発により、全ての非経口水溶性薬物の用途に応じた徐放製剤が提供できるようになったわけではないが、微量で活性の高い薬物への応用範囲は広く、とりわけ、タンパク性医薬品への有力な徐放化手段としての意義は大きいと言える。また、これらは局所適用製剤としても有用である。本研究成果を基礎として、これらの製剤の幅広い薬物、疾患への応用、さらには将来の再生医療への応用展開に向けて一層の推進が期待される。

論文審査の結果の要旨

徐放化は DDS の最も基本となる技術であり、効果増強、副作用低減や利便性の向上などをもたらすが、現在のところ、経口剤以外では汎用技術として十分に確立しているとは言い難い。脂溶性薬物ならともかく、水溶性薬物においては長時間の放出制御は特に難しい事が知られている。水溶性薬物の中でも、徐放化が特に望まれるものとして生理活性タンパクが挙げられる。治療への活用が大いに期待されながらも医薬品化が遅れている理由は、微量で高い活性を示すものの生体内安定性が悪く、消失が早いために十分な治療効果を発現できないことによっている。タンパクの不安定性による製剤化の困難さやインプラント可能な限られた材料での放出制御の困難さから汎用性のある製材技術を確立することは容易ではない。著者は以上の課題を克服し、実用性と汎用性を兼ね備えたタンパク徐放化製剤

の開発を目指して種々検討を重ねた結果、以下の成果が得られた。

1. コラーゲン製剤の微細構造は、タンパクが微粒子を形成しコラーゲンマトリックス中に均一に分散した構造を有することを明らかにした。
2. コラーゲン製剤からのタンパク徐放機構は、主として水和コラーゲンマトリックスが拡散バリアーとして働くことによることを明らかにした。
3. コラーゲン製剤からの放出性は、水溶性添加剤およびタンパクの含量調節、さらに乾燥条件制御によるコラーゲンマトリックス密度の調節や製剤表面積によりコントロール可能であることが判明した。
4. シリコーン製剤により水溶性低分子である GCV の長時間徐放化が達成された。
5. シリコーン製剤からの水溶性薬物の放出機構は、製剤内に順次形成される水のチャンネルを通って拡散放出されると考えられ、マトリックス型製剤では、製剤全面から放出が起こるために初期放出の大きな指數的放出を示すのに対して、カバードロッド型製剤では側面被覆により断面からのみ放出されることにより 0 次に近い精密な放出制御が可能であることが判明した。
6. 局所治療の応用として、hGH コラーゲンフィルムによる創傷治癒促進効果を db/db マウス創傷治癒モデルにより評価した結果、hGH 単独では効果を示さない場合でも、コラーゲンフィルムとして持続化することにより、治癒促進効果が確認された。
7. 脳局所治療として、脳悪性腫瘍の GCV/HSV-tk 遺伝子治療における GCV シリコーン製剤の腫瘍内投与の有用性をラット脳腫瘍モデルにより評価した結果、局所持続により少ない投与量で効率的に作用し、優れた抗腫瘍効果が得られた。さらに血中濃度が抑制され、全身的副作用の低減が達成された。

以上、コラーゲンおよびシリコーン製剤の基盤技術としての放出機構および放出コントロール法を明らかにするとともに、これらの製剤を応用した局所療法の有用性を示したことは、今後のタンパク性医薬品への有力な徐放化手投を提示している点、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものと考える。